

学位論文

先発医薬品と後発医薬品における  
添加剤の相違等に関する研究

山形大学大学院医学系研究科  
生命環境医科学専攻（博士後期課程）  
社会環境予防医学部門 医薬品医療機器評価学講座

近 藤 恵 美 子

## 目次

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| I. 諸言                             | 1  |
| II. 先発医薬品と後発医薬品における添加剤の使用状況に関する比較 |    |
| 1. 目的                             | 3  |
| 2. 方法                             |    |
| 2-1. 対象添加剤                        | 3  |
| 2-2. 対象医薬品                        | 4  |
| 2-3. 対象添加剤の使用状況の調査                | 5  |
| 2-4. 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の使用頻度の比較 | 5  |
| 2-5. 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の含有量の比較  | 6  |
| 3. 結果                             |    |
| 3-1. 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況         | 7  |
| 3-2. 先発医薬品と後発医薬品の比較               |    |
| 3-2-1. 内用剤における先発医薬品と後発医薬品の比較      | 8  |
| 3-2-2. 外用剤における先発医薬品と後発医薬品の比較      | 9  |
| 3-2-3. 注射剤における先発医薬品と後発医薬品の比較      | 9  |
| 3-2-4. 注射剤における対象添加剤の含有量の比較        | 10 |
| 4. 考察                             | 12 |
| III. 注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係について |    |
| 1. 目的                             | 15 |
| 2. 方法                             | 15 |
| 3. 結果                             | 16 |
| 4. 考察                             | 17 |
| IV. 結論                            | 19 |
| V. 謝辞                             | 20 |
| 参考文献                              | 21 |
| 図表                                |    |

## 先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違等に関する研究

### I. 諸言

患者負担の軽減や医療保険財政の改善の観点から、政府により後発医薬品の使用促進が進められてきている。2007年10月には「後発医薬品の安心使用促進アクションプログラム」が策定され<sup>1)</sup>、2012年度までに後発医薬品の数量シェアを30%以上にすることを目標に信頼性の向上や使用促進のための取り組みが進められてきた。しかし、後発品の数量シェアは、2011年9月の薬価調査では22.8%、2013年3月末の厚生労働省の試算では高位推計の場合でも26.3%と目標には到達せず、2013年4月には「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」が策定され、2018年3月末までに数量シェアを60%（後発医薬品に置き換えられる先発医薬品及び後発医薬品をベースとした後発品の数量シェアに変更）とする新たな目標が示されている<sup>2)</sup>。

後発医薬品は、先発医薬品と品質・有効性・安全性が同等であるとして厚生労働大臣が製造販売の承認を行っている医薬品であるが、品質や安全性、有効性に関して問題とする報告が散見される<sup>3~9)</sup>など、必ずしも十分な信頼性が得られておらず、後発医薬品の使用促進にあたっての課題の一つとなっている。

後発医薬品の承認にあたっては、生物学的同等性試験や品質規格等により先発医薬品との同等性が審査されているが、添加剤を同一とすることは求められていない。したがって、先発医薬品が製造特許を有している場合や後発医薬品が製剤的な工夫をしている等の理由により、先発医薬品とは異なった添加剤が使用されるケースもあり、先発医薬品と後発医薬品は同じ製剤ではないとの指摘<sup>10)</sup>の根拠の一つとされている。

添加剤は、薬理作用を示さず無害であって有効成分の治療効果を妨げるものであってはならないとされており<sup>11)</sup>、本来、添加剤の違いが先発医薬品と後発医薬品の有効性、安全性等には影響しないはずである。しかし、一般的に安全と考えられる食品でも体質によってはアレルギーの原因となるように、添加剤にもアレルギーの原因となるものがあり、このような添加剤の使用状況について包括的に先発医薬品と後発医薬品を比較して知見を得ることは、医療現場で先発医薬品を後発医薬品に変更する際の薬剤選択のひとつの指標とすることや後発医薬品の普及啓発を図る上で意義のあることである。先発医薬品と後発医薬品での添加剤の相違については、注射剤に関して加藤ら<sup>12)</sup>が報告しているが、最も品目

数の多い経口剤や外用剤に関する検討は行われておらず、また、添加剤の量に着目した比較も行われていない。

そこで、本研究では、注射剤を含めた全医薬品を対象に、アレルギー等の原因となる添加剤に着目して、先発医薬品と後発医薬品での使用状況の比較検討を行うとともに、注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の含有量を比較検討した。さらに、添加剤に対する注意喚起表示の現状を、表示の有無と含有量の関係から検討した。

## Ⅱ 先発医薬品と後発医薬品における添加剤の使用状況に関する比較

### 1. 目的

食物アレルギーやアスピリン喘息等の患者において、アレルギー等の原因となる可能性のある添加剤に関して、剤型毎に先発医薬品と後発医薬品における使用頻度及び含有量の相違を検討した。

### 2. 方法

#### 2-1. 対象添加剤

以下に該当する添加剤を対象添加剤とした (Table 1)。

- ① 添付文書の使用上の注意において、添加剤への過敏症の観点から、禁忌、慎重投与等の注意喚起の記載（例：ピロ亜硫酸ナトリウムを使用した医薬品で亜硫酸塩に過敏症のある患者は禁忌、大豆レシチンを使用した医薬品で大豆アレルギーの患者は慎重投与等）の事例がある以下の添加剤。

- ・ 亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等の亜硫酸塩
- ・ 大豆レシチン
- ・ チメロサール
- ・ ポリオキシエチレンヒマシ油
- ・ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
- ・ 人血清アルブミン
- ・ ベンジルペニシリンカリウム
- ・ ポリソルベート 80
- ・ ゼラチン
- ・ 卵黄レシチン

② アレルギーを惹起する恐れがあるものとして、食品衛生法でアレルギー表示が義務付けられている特定原材料 7 品目（卵、乳、小麦、えび、かに、そば、落花生）及び特定原材料に準ずるものとして可能な限り表示することが推奨されている 18 品目（あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン）に由来する添加剤

③ 安息香酸ナトリウムカフェインを有効成分とする医薬品で、アスピリン喘息の患者を禁忌としている事例があることから、アスピリン喘息の起因物質になる可能性がある以下の添加剤。

- ・安息香酸（安息香酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインを含む）
- ・黄色 4 号（別名：タートラジン）
- ・メチルパラベン（別名：パラオキシ安息香酸メチル）、プロピルパラベン（別名：パラオキシ安息香酸プロピル）等のパラベン

なお、本邦の多くの医薬品の使用上の注意において、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を禁忌等としているが、これらの記載は上記①における注意喚起の記載として扱わなかった。

## 2－2. 対象医薬品

2011 年 4 月版保険薬事典（じほう発行）に収載され、かつ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供している医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）より添付文書が入手可能な内用剤 7,933 製剤、外用剤（吸入剤を含む）2,428 製剤、注射剤 3,315 製剤、合計 13,676 製剤を対象医薬品とした。なお、添付文書の出力は 2011 年 11 月から 2012 年 3 月に行った。

### 2-3. 対象添加剤の使用状況の調査

日本製薬団体連合会の「医薬品添加剤の記載に関する自主申し合せについて」（2001年10月1日日薬連発第712号）<sup>13)</sup>において、原則として承認書に記載したすべての添加剤成分を添付文書に記載することになっていることから、添付文書の「組成・性状」の項に記載されている添加剤を、当該医薬品に使用されている添加剤とした。

なお、集計に当たっては、水素添加卵黄レシチンはレシチンに、安息香酸ナトリウムや安息香酸ナトリウムカフェインは安息香酸に、コハク化ゼラチン及びゼラチン加水分解物はゼラチンに、アルファ化デンプンやアクリル酸デンプンはコムギデンプンに含める等、塩違いや類似の添加剤はまとめて集計した（Table 1）。

### 2-4. 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の使用頻度の比較

先発医薬品と後発医薬品の比較は、対象医薬品のうち、先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分を対象として剤型毎に行った。また、承認時期が古い医薬品では先発医薬品と後発医薬品の区別が困難であることから、1967年9月13日薬発第645号厚生省薬務局長通知「医薬品の製造承認に関する基本方針について」が施行された1967年10月以降に承認された新医薬品（ただし、1980年10月以前は新有効成分含有医薬品に限る）を先発医薬品とした。また、後発医薬品は保険薬事典の区分の通りとした。なお、先に加藤ら<sup>12)</sup>が実施した注射剤を対象とした検討においては、有効成分及びその規格が同一の先発医薬品と後発医薬品が共に存在する製剤のみを対象として、注射剤における先発医薬品と後発医薬品の添加剤の比較検討を行っているが、本検討では、内用剤及び外用剤と同一条件で比較するために、注射剤についても先発医薬品と後発医薬品が共に存在する有効成分の製剤を、先発医薬品と後発医薬品の比較の対象とした。

また、使用添加剤については、同一の効果を有する亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等の亜硫酸塩、及び同一の効果を有し、かつ、同時に複数で使用されることが多いメチルパラベン等のパラベンについては、それぞれ、亜硫酸塩、パラベンとしてまとめて集計した。

先発医薬品と後発医薬品において、添加剤の使用頻度に差があるか否かを評価するた

め、先発医薬品における添加剤使用頻度と比べたときの、後発医薬品における添加剤使用の相対頻度を表す指標として、オッズ比、その 95%信頼区間及び P 値をロジスティック回帰分析を用いて算出した。なお、有効成分の各組合せにおける先発医薬品の数と後発医薬品の数にばらつきがあることから、有効成分で層別したロジスティック回帰分析を用いたときのオッズ比、95%信頼区間及び P 値も算出した。なお、検定の有意水準は 5%とし、解析には SAS 9.2 を使用した。

## 2-5. 先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の含有量の比較

注射剤については、添付文書に含有量が記載されていることから、同一有効成分の先発医薬品、後発医薬品の両方で対象添加剤を含有している製剤を対象に、後発医薬品各製剤における有効成分あたりの添加剤の含有量を同一規格の先発医薬品のそれらと比較した。含有量の比較に当たり、亜硫酸塩は亜硫酸水素ナトリウムに換算した値を、安息香酸ナトリウムと安息香酸ナトリウムカフェインは安息香酸に換算した値を、パラベンはメチルパラベンに換算した値をそれぞれ用いた。なお、これら同種の添加剤（例：メチルパラベンとエチルパラベン）を換算値ベースで同量程度使用されている製剤間では、換算値は厳密には同一ではない場合がある。そのため、後発医薬品の添加剤含有量が先発医薬品の含有量の 0.9 倍から 1.1 倍の場合には、先発医薬品の含有量と同量として扱った。

なお、内用剤と外用剤は、添付文書に添加剤の含有量が記載されていないため、対象とはしなかった。



### 3. 結果

#### 3-1. 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況

全対象医薬品における対象添加剤の使用状況を Tabel 2 に示した。

内用剤については、全対象医薬品 7,933 製剤中、5,813 製剤（73.3%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた。最も多く使用されていた添加剤は乳糖で、4,458 製剤（56.2%）に使用されていた。そのほか、コムギデンプン、ゼラチン、ポリソルベート 80、プロピルパラベン等のパラベン、黄色 4 号、安息香酸が多く使用されていた。

外用剤については、全対象医薬品 2,428 製剤中、660 製剤（27.2%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた。最も多く使用されていた添加剤はメチルパラベンで、241 製剤（9.9%）に使用されており、また、348 製剤（14.3%）にはいずれかのパラベンが使用されていた。そのほか、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ゼラチンが多く使用されていた。

注射剤については、全対象医薬品 3,315 製剤中、692 製剤（20.9%）で対象添加剤が使用されていた。最も多く使用されていた添加剤は亜硫酸水素ナトリウムで、217 製剤（6.5%）に使用されており、また、324 製剤（9.8%）にはいずれかの亜硫酸塩が使用されていた。そのほか、ポリソルベート 80、メチルパラベン等のパラベン、乳糖が多く使用されていた。

内用剤、外用剤及び注射剤の合計（全医薬品）についてみると、全対象医薬品 13,676 製剤中、7,165 製剤（52.4%）でいずれかの対象添加剤が使用されていた。乳糖は 4,578 製剤（33.5%）と最も多く使用されていたが、内用剤では 56.2%の製剤に乳糖が使用されていたのに対して、外用剤と注射剤ではともに 2.1%と、乳糖の使用頻度には剤型による偏りが認められた。内用剤、外用剤、注射剤のいずれにも使用されていた対象添加剤は、乳糖、ゼラチン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ダイズ油、大豆レシチン、亜硫酸塩、安息香酸、パラベン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80 であった。

### 3-2. 先発医薬品と後発医薬品の比較

#### 3-2-1. 内用剤における先発医薬品と後発医薬品の比較

同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が共に存在する内用剤は 264 組 4,510 製剤で、そのうち先発医薬品は 771 製剤、後発医薬品は 3,739 製剤であった。

内用薬における先発医薬品・後発医薬品毎の対象添加剤の使用頻度及び先発医薬品に対する後発医薬品の添加剤の使用に関するオッズ比、95%信頼区間、P 値を Table 3 に示した。

先発医薬品と後発医薬品が共に存在する内用剤 4,510 製剤に使用されていた対象添加剤は、乳糖、カゼイン、ゼラチン、コムギデンプン、ダイズ油、大豆レシチン、オレンジ油、落花生油、亜硫酸塩、黄色 4 号、安息香酸、パラベン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80 であった。層別ロジスティック回帰分析の結果、添加剤全体では先発医薬品と後発医薬品の添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが、パラベン及び乳糖では、オッズ比がそれぞれ 2.05、1.41 と統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高かった。また、安息香酸及びポリソルベート 80 では、オッズ比がそれぞれ 0.32、0.52 と統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった。なお、先発医薬品では使用されておらず後発医薬品でのみ使用されていた黄色 4 号（67 製剤）、カゼイン（3 製剤）及び大豆レシチン（2 製剤）、逆に後発医薬品では使用されておらず先発医薬品でのみ使用されていた落花生油（2 製剤）では、ロジスティック回帰分析（調整なし）及び層別ロジスティック回帰分析で計算不能であった。

パラベンと安息香酸はいずれも防腐を目的として使用される添加剤であるが、今回の調査では、有効成分に関係なくパラベンは後発医薬品で多く使用される傾向があり、安息香酸は先発医薬品で多く使用される傾向が認められた。

### 3-2-2. 外用剤における先発医薬品と後発医薬品の比較

同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が共に存在する外用剤は 76 組 747 製剤で、そのうち先発医薬品は 183 製剤、後発医薬品は 564 製剤であった。

外用剤における先発医薬品・後発医薬品毎の対象添加剤の使用頻度及び先発医薬品に対する後発医薬品の添加剤の使用に関するオッズ比、95%信頼区間、P 値を Table 4 に示した。

先発医薬品と後発医薬品が共に存在する外用剤 747 製剤に使用されていた対象添加剤は、乳糖、ゼラチン、牛脂、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、コムギデンプン、大豆レシチン、亜硫酸塩、安息香酸、パラベン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート 80 であった。層別ロジスティック回帰分析の結果、添加剤全体では先発医薬品と後発医薬品の添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが、ゼラチンではオッズ比が 0.12 と統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった。なお、先発医薬品では使用されておらず後発医薬品でのみ使用されていた牛脂（1 製剤）、コンドロイチン硫酸ナトリウム（2 製剤）、ヒアルロン酸ナトリウム（2 製剤）及びポリオキシエチレンヒマシ油（8 製剤）では、ロジスティック回帰分析（調整なし）及び層別ロジスティック回帰分析で計算不能であった。

### 3-2-3. 注射剤における先発医薬品と後発医薬品の比較

同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が共に存在する注射剤は 106 組 1,266 製剤で、そのうち先発医薬品は 317 製剤、後発医薬品は 949 製剤であった。

注射剤における先発医薬品・後発医薬品毎の対象添加剤の使用頻度及び先発医薬品に対する後発医薬品の添加剤の使用に関するオッズ比、95%信頼区間、P 値を Table 5 に示した。

先発医薬品と後発医薬品が共に存在する注射剤 1,266 製剤に使用されていた対象添加剤は、卵黄レシチン、乳糖、ゼラチン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ダイズ油、大豆レシチン、亜硫酸塩、安息香酸、パラベン、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソル

ベート 80 であった。層別ロジスティック回帰分析の結果、添加剤全体及び各添加剤とも、先発医薬品と後発医薬品の添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかった。なお、先発医薬品では使用されておらず後発医薬品でのみ使用されていたゼラチン（6 製剤）、逆に後発医薬品では使用されておらず先発医薬品でのみ使用されていた大豆レシチン（1 製剤）は、ロジスティック回帰分析（調整なし）及び層別ロジスティック回帰分析で計算不能であった。また、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ダイズ油、ポリオキシエチレンヒマシ油及びポリソルベート 80 は、同一の組み合わせの先発医薬品及び後発医薬品のすべてにおいて使用されていた層が存在していたため、層別ロジスティック回帰分析において計算不能であった。

#### 3-2-4. 注射剤における対象添加剤の含有量の比較

注射剤において、対象添加剤が先発医薬品、後発医薬品の両方に含有されていた有効成分は 18 成分あり、これらに含有されていた添加剤は、亜硫酸塩類（8 成分）、安息香酸（1 成分）、パラベン（3 成分）、ポリオキシエチレンヒマシ油（1 成分）、ポリソルベート 80（2 成分）、卵黄レシチン（2 成分）、乳糖（3 成分）、ダイズ油（1 成分）、コンドロイチン硫酸ナトリウム（1 成分）の 9 添加剤であった。

添加剤毎、成分毎に後発医薬品の添加剤含有量を先発医薬品と比較した結果、添加剤全体では後発医薬品の 71%が先発医薬品と添加剤含有量が同量であり、24%は先発医薬品より含有量が多く、4.8%は先発医薬品より含有量が少なかった（Table 6）。

添加剤別にみると、亜硫酸塩では、添加剤含有量が先発医薬品と同じ後発医薬品が 62%、先発医薬品より多い後発医薬品が 36%と、後発医薬品の亜硫酸塩含有量が多い傾向が認められた。

また、添加剤の含有量が先発医薬品より多かった後発医薬品 35 製剤及び少なかった 7 製剤、合計 42 製剤について、先発医薬品の添加剤含有量を 1 としたときの添加剤含有量の分布を確認したところ、亜硫酸塩では、先発医薬品の 4 倍から 12 倍以上もの添加剤が含有されている後発医薬品が認められたが、パラベンでは、先発医薬品より多い場合でもいずれも 2 倍以内であり、大きくは異なっていなかった（Fig.1）。

そこで、亜硫酸塩が含有されていた 8 成分すべての先発医薬品 22 製剤（同一規格の

後発医薬品がない 3 製剤を含む) 及び後発医薬品 87 製剤の有効成分あたりの添加剤含有量を確認したところ、全体的には先発医薬品と後発医薬品の含有量の分布は類似していた (Fig.2)。

さらに、亜硫酸塩の含有量を比較した有効成分 8 成分のうち、ドパミン塩酸塩では先発医薬品と同量が 15 製剤 (47%)、多いものが 17 製剤 (53%)、アミカシン硫酸塩では同量が 6 製剤 (50%)、多いものが 5 製剤 (42%)、ドブタミン塩酸塩では同量が 6 製剤 (43%)、多いものが 8 製剤 (57%) と、添加剤含有量にややばらつきが見られた (Fig.3)。これら以外の 5 成分 29 製剤では、同量が 27 製剤 (93%) であり、先発医薬品と後発医薬品の添加剤含有量はほぼ同じであった。ドブタミン塩酸塩で後発医薬品の亜硫酸塩含有量が多い例が認められたものの、ドパミン塩酸塩及びアミカシン硫酸塩では先発医薬品にも添加剤含有量のばらつきが認められ、先発医薬品と後発医薬品の含有量の分布は類似していた。

#### 4. 考察

医薬品添加剤の使用に関して、アレルギーやアスピリン喘息の可能性に着目して、剤型ごとにアレルギー等を惹起する可能性のある添加剤の使用状況を調査するとともに、先発医薬品と後発医薬品間の添加剤の相違に関して、剤型ごとに包括的な比較検討を行った。

調査は、2011 年 4 月版保険薬事典（じほう発行）に収載され添付文書が入手可能な全医薬品を対象とした。対象医薬品の数は、内用剤 7,933 製剤、外用剤（吸入剤を含む）2,428 製剤、注射剤 3,315 製剤であった。

全対象医薬品のうちアレルギー等の原因となる可能性が否定できない対象添加剤が使用されていた製剤の割合は、内用剤 73.3%、外用剤 27.2%、注射剤 20.9%で、全対象医薬品では 52.4%だった。対象添加剤が使用されていた製剤の割合は内用剤が最も多く、外用剤と注射剤は同程度で、内用剤の 3 割程度であった。内用剤では乳糖が最も多く、また、食品由来の対象添加剤が多く使用されていた。一方、外用剤ではパラベンが、注射剤では亜硫酸塩が最も多く、いずれも非食品由来の添加剤が多く使用されるなど、添加剤の使用傾向は剤型により異なっていた。

同一の有効成分で先発医薬品と後発医薬品が存在する製剤を対象に、先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況を比較したところ、層別ロジスティック回帰分析の結果では、内用剤、外用剤、注射剤はいずれもそれぞれの剤型全体では先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかったが、内用剤の乳糖とパラベンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く、内用剤の安息香酸とポリソルベート80、外用剤のゼラチンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が低かった。このように、対象添加剤により先発医薬品と後発医薬品の使用頻度の傾向に違いが認められた。なお、今回の結果は、有効成分と規格が同一の注射剤について先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況を比較した加藤ら<sup>12)</sup>の報告と同様の傾向であった。

後発医薬品でのみ使用されていた対象添加剤は、内用剤におけるカゼイン（3 製剤）、大豆レシチン（2 製剤）、黄色 4 号（67 製剤）、外用薬における牛脂（1 製剤）、コンドロイチン硫酸ナトリウム（2 製剤）、ヒアルロン酸ナトリウム（2 製剤）、ポリオキシエチレンヒマシ油（8 製剤）、注射剤におけるゼラチン（6 製剤）であった。また、先発医薬品でのみ使用されていた対象添加剤は、内用剤における落花生油（2 製剤）、注射剤に

おける大豆レシチン（1 製剤）であった。

このうち、カゼインについては、これに起因するアレルギー症例報告が経口セフェム系抗生剤であり<sup>14,15)</sup>、1999 年に当該製剤で「牛乳に対しアレルギーのある患者」への使用を禁忌とする添付文書の改訂が行われ<sup>16)</sup>、その後カゼインナトリウムを含まない製剤が製造承認され、牛乳アレルギーがある患者に対しても使用できるようになったことが知られている。なお、全対象医薬品中では、カゼインは内用剤 4 成分 6 製剤で使用され、このうち 4 製剤は後発医薬品、1 製剤は 2-4.で規定した先発医薬品、1 製剤はその他の医薬品（昭和 42 年以前に承認された医薬品）であった。

また、ゼラチンについては、乾燥弱毒生麻しんワクチン等一部のゼラチン含有製剤で副作用報告があり、ゼラチンがアナフィラキシー反応の原因となったとの研究報告もあったことから、1995 年にゼラチン含有注射剤の投与によるショック等に関する注意を喚起する添付文書の改訂が行われている<sup>17)</sup>。なお、全対象注射剤中では、ゼラチンは 6 成分 13 製剤で使用され、このうち、6 製剤は後発医薬品、4 製剤は 2-4.で規定した先発医薬品、3 製剤はその他の医薬品（昭和 42 年以前に承認された医薬品等）であった。

カゼインを使用している全内用剤で牛乳アレルギーに関する注意喚起はされており、また、ゼラチンを使用している全注射剤でゼラチンによるアナフィラキシー様症状に関する注意喚起はされているものの、より一層の安全性を確保するため、製剤設計上可能であれば他の添加剤への切り替えを検討することが望ましいと考えた。

さらに、黄色 4 号については、同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が存在する製剤を対象に比較したところ、先発医薬品の内用剤では使用されていないが、後発医薬品の内用剤では 67 製剤で使用されていた。なお、全対象内用剤中では、黄色 4 号は 68 成分 147 製剤で使用され、このうち、114 製剤は後発医薬品、2 製剤は 2-4.で規定した先発医薬品、31 製剤はその他の医薬品（昭和 42 年以前に承認された医薬品等）であり、特定の成分や製品、製造販売業者に偏って多く使用されている傾向は認められなかった。黄色 4 号は錠剤等の着色に使用され、その使用量も微量であるが、黄色 4 号を含めたアゾ色素を使用した内用剤に対して欧州のガイドラインでは注意喚起表示を求めている<sup>18)</sup>、安全性に関する新たな知見等に注意する必要があると考えた。

乳糖については、全内用剤の 56.2%に使用され、同一有効成分で先発医薬品と後発医薬品が存在する製剤を対象に比較したところ、先発医薬品の 52.1%、後発医薬品の 55.6%に使用されており、統計学的有意に後発医薬品に多く使用されていた。乳糖は、牛乳か

ら高度に精製して製造され、また、第 16 改正日本薬局方の乳糖水和物、無水乳糖の各条においても、純度試験として「たん白質及び光吸収物質」の試験が設定され、蛋白質の含有量が規制されているが、それでも 0.3%程度の牛乳蛋白質が残存することが知られている<sup>19-20)</sup>。なお、乳糖を使用した内用剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告は確認できず、欧米のガイドライン等でも乳糖のアレルギーに着目した注意喚起表示は求めている<sup>18)</sup>。しかしながら、先発医薬品及び後発医薬品の両方で高頻度で使用されていること、乳糖を使用した注射剤、吸入剤を投与した患者で乳糖に由来するアレルギー反応を示したとの報告があること<sup>21-23)</sup>、また、牛乳に感受性が極めて高い患者は乳糖にも注意すべきとの指摘もあること<sup>24)</sup>から、注意が必要と考えられた。

注射剤における対象添加剤の含有量の比較においては、後発医薬品の 71%は先発医薬品と同量の対象添加剤が使用されていた。一部の有効成分で先発医薬品に比べて後発医薬品の添加剤含有量が多いものが認められたものの、先発医薬品の間でも添加剤含有量のばらつきも認められ、全体を通じて、先発医薬品と後発医薬品とでは、対象添加剤の含有量に大きな差は認められなかった。

後発医薬品の使用促進は政府の重要課題であり、そのための環境整備が進められている。先発医薬品と後発医薬品の添加剤に違いに関して、厚生労働省はジェネリック医薬品 Q&A<sup>25)</sup>等の資料で説明をしているが、先発医薬品と後発医薬品の同一な点と異なる点を出来るだけ具体的なデータでもって解説し、広く情報発信し、普及啓発を図ることがますます重要となっている。本研究では、アレルギー等の原因となる可能性のある添加剤について、剤型毎に先発医薬品と後発医薬品の使用状況について比較検討を行った。その結果、乳糖等一部の添加剤で後発医薬品における使用頻度が先発医薬品に比べて統計学的有意に高いとの結果が得られ、また、安息香酸等一部の添加剤で先発医薬品における使用頻度が後発医薬品に比べて統計学的に有意に高いとの結果が得られたものの、剤型毎に全体で比較した場合には差は認められなかった。また、対象添加剤の含有量についても、先発医薬品と後発医薬品との間に大きな違いは認められなかった。従って、本研究において調査対象とした添加剤を含む製剤の投与にあたっては、先発医薬品、後発医薬品にかかわらず、患者のアレルギー歴等を踏まえた注意が必要と考えられた。



### Ⅲ 注射剤における添加剤含有量と注意喚起表示との関係について

#### 1. 目的

添加剤によるアレルギー等に関しては、卵黄レシチン、亜硫酸塩等の添加剤を含有する一部の医薬品で添付文書に注意喚起表示がなされているものの、現状では必ずしも統一的に記載されていない。そこで、注意喚起表示の有無と添加剤の含有量の関係を調査した。

#### 2. 方法

Ⅱの2-2に示した対象医薬品のうち、注意喚起表示がなされている医薬品がある添加剤（Table 7）が使用されている注射剤に関して、添加剤の量と注意喚起表示の有無について添付文書の情報から調査した。また、製剤間で注意喚起表示に差が認められた添加剤を使用している全製剤の添加剤含有量を箱ひげ図で示した。

添加剤の含有量は、添付文書の添加剤の含有量と用法及び用量の記載から、通常成人に対する一日投与量（投与量に幅がある場合及び効能によって投与量が異なる場合には、その製剤の通常の投与量における最大値）中に含有される量を算出した。体重又は体表面積あたりの用量が設定されている医薬品における算出の際、体重は 60kg、体表面積は 1.6m<sup>2</sup>とし、麻酔薬等通常の一投与量の算出が困難なもの及び小児に対する効能は対象外とした。また、添付文書への記載根拠について、インタビューフォームを用いて調べた。

なお、内用剤と注射剤は、添付文書に添加剤の含有量が記載されていないため、対象とはしなかった。

### 3. 結果

調査した 10 種類の添加剤のうち、ゼラチン、チメロサル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びベンジルペニシリンカリウムの 5 添加剤は、使用しているすべての製剤の添付文書に注意喚起表示が行われていた (Table 8)。ただし、ポリオキシエチレンヒマシ油は、10 製剤中 9 製剤はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤に対し過敏症の既往歴のある患者が禁忌とされているのに対して、1 製剤は重要な基本的注意の項にショックに関する注意事項等が記載されていた。

大豆レシチンは 3 製剤中 2 製剤に注意喚起が表示されていたが、その他の卵黄レシチン、亜硫酸塩、人血清アルブミン及びポリソルベート 80 は、注意喚起表示があったのは 1 又は 2 製剤のみであり、ごく一部の製剤にしか注意喚起表示がなされていなかった。なお、有効成分が同じ製剤で注意喚起表示の有無に違いのあるものはなかった。

また、製剤間で注意喚起の表示に差が認められた 6 添加剤のうち、卵黄レシチン、亜硫酸塩及び人血清アルブミンでは、人血清アルブミンの 1 製剤を除き、注意喚起表示のある製剤の添加剤含有量は注意喚起表示のない他の製剤に比べて、極めて少なかった (Fig.4)。

大豆レシチンでは、慎重投与表示がある 2 製剤に比べて注意喚起表示のない 1 製剤の含有量は 10 分の 1 程度と少なかった。ただし、慎重投与表示がある 2 製剤のインタビューフォームには、慎重投与の理由に関する具体的な記載はなく、添加剤の量と注意喚起表示の有無とに一貫性は認められなかった。

さらに、ポリソルベート 80 では、124 製剤のうち添加剤の含有量が「適量」と記載されている 2 製剤のみに禁忌表示があった。これらの製剤のインタビューフォームには、禁忌の理由として、承認時及び効能追加時の臨床試験及び使用成績調査においてアナフィラキシー様反応が 0.2%に認められたことが記載されていたが、アナフィラキシー反応がポリソルベート 80 に起因したものの有無については記載がなかった。また、「適量」がどの程度の量が不明であるため、添加剤の含有量と注意喚起表示の有無との関連は不明であった。

ポリオキシエチレンヒマシ油では、過敏症の既往歴のある患者を禁忌としている 9 製剤よりも、重要な基本的注意の項にショックに関する注意事項を記載している 1 製剤のほうが、ポリオキシエチレンヒマシ油の含有量が多かった。

## 4. 考察

今回調査した範囲において、添加剤が使用されているすべての製剤に統一的な注意喚起表示が行われていたのは、ゼラチン、チメロサル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びベンジルペニシリンカリウムの4添加剤であった。このうち、ゼラチンとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油は、それぞれ1995年と1986年に厚生省（当時）から製薬企業に対し、添付文書を改訂して、添加剤を含有する注射剤でのアナフィラキシーやショックに関する注意喚起を行うよう行政指導がなされている<sup>17),26)</sup>。そのため、統一的な注意喚起表示が行われているものと考えられる。チメロサルとベンジルペニシリンカリウムは、厚生労働省からの行政指導はないが統一的な表示が行われていた。その理由として、チメロサルは世界各国でワクチンの保存剤として古くから使用されてきた水銀化合物であり、有機水銀であるとの性質上、古くから安全性に対する関心がもたれてきたこと、ベンジルペニシリンカリウムは有効成分としても古くから使用されている抗生物質であり、ペニシリン系抗生物質によるショックはよく知られていることなどが考えられる。

一方、卵黄レシチン、大豆レシチン、亜硫酸塩、ポリオキシエチレンヒマシ油、人血清アルブミン及びポリソルベート 80 では、統一的な注意喚起表示は行われていなかった。特に、卵黄レシチン、亜硫酸塩、人血清アルブミン及びポリソルベート 80 ではごく一部の製剤でのみ注意喚起表示が行われており、表示されている場合でも記載の根拠は明確ではなかった。また、添加剤の含有量も、注意喚起表示のされている製剤では、表示されていない製剤と比べて必ずしも多いとはいえなかった。

添加剤に由来する注意喚起表示が統一的に行われていない原因として、日本ではガイドライン等が存在していないことが考えられた。添加剤に由来する注意喚起表示に関しては、欧州では欧州医薬品庁（EMA）から Directive に基づく包括的なガイドラインが示されており<sup>18)</sup>、米国では、アスパルテーム等の一部の添加剤に関して表示の規則が定められている。例えば、安息香酸、パラベン、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等は、EMA のガイドラインでは、投与経路別に記載すべき注意事項が示されている。一方、日本では、個々の添加剤・医薬品に対し、厚生労働省からの通知等により注意喚起表示の添付文書への記載が指導されている。このようなシステムは、有効成分に関する添付文書の改訂では合理的なシステムであるが、添加剤のよ

うに多数の製剤で幅広く用いられる可能性がある場合には、EMA のガイドラインのような包括的なルールが有効であると考えられる。ただし、いずれの場合であっても、注意喚起の記載は科学的な根拠に基づくことが必要であるので、医薬品添加剤の安全性に関する知見の集積、共有が望まれる。

## IV 結論

アレルギー等の原因となる可能性がある添加剤に着目して、経口剤、外用剤、注射剤について先発医薬品と後発医薬品の包括的な差の有無を明らかにした。その結果、内用剤の乳糖類とパラベンでは統計学的有意に後発医薬品の使用頻度が高く、内用剤の安息香酸とポリソルベート 80、外用剤のゼラチンでは統計学的有意に先発医薬品の使用頻度が高かったが、各剤型全体では、それぞれ、先発医薬品と後発医薬品における対象添加剤の使用頻度に統計学的有意差は認められなかった。また、対象添加剤の含有量には、先発医薬品と後発医薬品とで大きな違いは認められなかった。

以上より、添加剤に由来するアレルギー等の観点からは先発医薬品と後発医薬品とで大きな差は認められないものの、様々な添加剤が医薬品には使用されていることから、先発医薬品か後発医薬品かにかかわらず、患者のアレルギー歴等を踏まえた注意が必要であると考えられた。

なお、内用剤のカゼイン及び注射剤のゼラチンは、先発医薬品と後発医薬品の両方が存在する成分での比較では、後発医薬品でのみ使用されており、いずれの製剤でも注意喚起表示はなされているものの、より一層の安全性を確保するため、製剤設計上可能であれば他の添加剤への切り替えを検討することが望ましいと考えた。

また、対象添加剤の含有量と注意喚起表示との関係を調査し、日本においてはゼラチン等一部の添加剤を除き統一的な注意喚起表示が行われておらず、さらに注意喚起表示の有無と添加剤の含有量とに一貫性が認められなかった。日本においても、欧州の制度を参考に、添加剤の注意喚起表示に関し科学的根拠に基づくガイドライン等の必要性を検討すべきと考えられた。

## V 謝辞

本研究にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部調査分析課石黒智恵子氏、比嘉辰伍氏、山形大学附属病院薬剤部加藤祐太氏に多大なご協力をいただきましたことを厚く御礼申し上げます。

また、この研究の一部は、2010-11 年度厚生労働科学研究費補助金「医薬品添加剤等の安全確保に関する研究 研究代表者 手島玲子」による研究助成を受けて行った。

## 引用文献

- 1) 厚生労働省医政局経済課報道発表資料, “後発医薬品の安心使用促進アクションプログラムについて”, 厚生労働省, 2007年10月.
- 2) 厚生労働省医政局経済課報道発表資料, “後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について, 厚生労働省, 2013年4月
- 3) 西川豊, 梶田貴司, 杵崎正典ほか. 先発医薬品パラプラチン注射液から後発医薬品カルボプラチン点滴静注液「NK」への変更による安全性についての検討. 医療薬学, 2012 ; 38 : 708-714.
- 4) 小玉奈央, 金本理沙, 叶隆ほか. ジェネリック医薬品の評価 (1) -イコサペント酸エチル製剤における官能試験および成分分析試験-. 医療薬学, 2012 ; 38 : 228-236.
- 5) 兼重晋, 池田祐輔, 松永直哉ほか. ベザフィブラート後発医薬品の製剤学のおよび治療学的同等性試験. 薬理と治療, 2011 ; 39 : 91-100.
- 6) 宮崎靖則, 谷古宇秀, 浅山亨ほか. 球形吸着炭製剤の先発医薬品に対する後発医薬品の物理化学的性質と吸着特性の比較. 医療薬学, 2008 ; 34 : 1077-1085.
- 7) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美ほか. テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究. 医療薬学, 2006 ; 32 : 1088-1093.
- 8) Pollak PT, et al. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. Can J Cardiol, 2001; 17: 1159-1163.
- 9) Reiffel JA, et al. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. Am J Cardiol, 2000; 85: 1151-1153.
- 10) 広島県医師会ホームページ. <http://www.hiroshima.med.or.jp/news/001839.html> (参照2013-10-22)
- 11) 日本薬局方. 厚生労働省告示第111号, 2001年3月30日
- 12) 加藤祐太, 近藤恵美子, 石黒智恵子ほか. 注射剤の先発医薬品と後発医薬品における添加剤の相違に関する研究. ジェネリック研究, 2013 ; 7 : 110-115
- 13) 医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせについて. 日本製薬団体連合会, 2001年10月.
- 14) 柏木玲一, 犬童道治, 恩田真弓ほか. 経口抗生剤に添加されたカゼインナトリウムによるアナフィラキシーの1例. 小児科, 2001 ; 41 : 114-119.

- 15) 長谷川大輔, 河島尚志, 小穴信吾ほか. カゼイン含有抗生剤によるアレルギー小児例の検討. アレルギー, 2000 ; 49 : 1111-1114.
- 16) 医薬品・医療用具等安全性情報. 厚生省, 2000 ; No.159
- 17) 医薬品副作用情報. 厚生省, 1995 ; No.132
- 18) Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. European Medicines Agency ウェブページ. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf) (参照2013-11-12)
- 19) アレルギー物質を含む食品に関する表示について.食企発第2号・食監発第46号厚生労働省医薬局食品保健部企画課・監視安全課長連盟通知 ; 2001年3月21日
- 20) アレルギー表示検討会最終報告書 (追加分のみ記載) . 食品表示研究班アレルギー表示検討会中間報告, 最終報告. 独立行政法人国立健康・栄養研究所ウェブページ. <http://www0.nih.go.jp/eiken/chosa/pdf/12gaiyo.pdf> (参照2013-11-12)
- 21) 小林明日香, 菅井和子, 塩谷裕美ほか. 乳糖添加静注用ステロイド製剤による即時型アレルギー反応を示した2例. アレルギー, 2007 ; 56 : 387
- 22) 森下雅史, 山口英明, 伊藤浩明ほか. 乳糖含有静注用ステロイド製剤によりアナフィラキシーをきたした1例. アレルギー, 2002 ; 51 : 303
- 23) Asthma inhalers may pose risks in the milk-allergic child. Child Health Alert,23:1-2,2005
- 24) 厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き2011. リウマチ・アレルギー情報センターウェブページ. [http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/05/05\\_2011.pdf](http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/05/05_2011.pdf)
- 25) 厚生労働省医政局経済課報道発表資料, “「ジェネリック医薬品への疑問に答えます～ジェネリック医薬品Q&A～」を作成しました”. 厚生労働省, 2012年3月.
- 26) 医薬品副作用情報. 厚生省, 1986 ; No.79



## 図表

|         |  |         |
|---------|--|---------|
| Table 1 | 対象添加剤                                  | .....1  |
| Table 2 | 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況                   | .....2  |
| Table 3 | 内用剤における先発医薬品と後発医薬品の<br>対象添加剤の使用状況の比較   | .....4  |
| Table 4 | 外用剤における先発医薬品と後発医薬品の<br>対象添加剤の使用状況の比較   | .....5  |
| Table 5 | 注射剤における先発医薬品と後発医薬品の<br>対象添加剤の使用状況の比較   | .....6  |
| Table 6 | 先発医薬品及び後発医薬品における添加剤<br>含有量の比較          | .....7  |
| Fig.1   | 後発医薬品の添加剤含有量の分布                        | .....8  |
| Fig.2   | 先発医薬品と後発医薬品の亜硫酸塩含有量<br>の分布             | .....9  |
| Fig.3   | ドパミン塩酸塩等における先発医薬品と後発<br>医薬品の亜硫酸塩含有量の分布 | .....10 |
| Table 7 | 注意喚起表示のある添加剤                           | .....11 |
| Table 8 | 添付文書への注意喚起の記載状況                        | .....12 |
| Fig.4   | 注意喚起表示に差がある添加剤の含有量の分布                  | .....13 |

Table 1 対象添加剤

| 添加剤の由来 |        | 添加剤   |
|--------|--------|---|
| 食品     | 卵      | 卵黄レシチン（精製卵黄レシチン、水素添加卵黄フォスファチジルコリン、エッグフォスファチジルグリセロール、水素添加卵黄フォスファチジルセリンを含む）、卵白、卵黄油  |
|        | 牛乳     | カゼイン（カゼインナトリウム、脱脂粉乳を含む）、ペプトン、乳糖（無水乳糖、乳糖水和物を含む）  |
|        | 牛      | 牛脂  |
|        | 豚      | ヘパリンナトリウム、ペプシン、豚脂   |
|        | 牛又は豚   | ゼラチン（精製ゼラチン、ゼラチン加水分解物、コハク化ゼラチンを含む）  |
|        | その他の動物 | ヒアルロン酸ナトリウム（ニワトリ由来）、コンドロイチン硫酸ナトリウム（哺乳動物の軟骨由来）   |
|        | 小麦     | 小麦粉、コムギデンプン（アルファ化デンプン、アクリル酸デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムを含む）、小麦胚芽油   |
|        | 大豆     | 大豆レシチン（精製大豆レシチン、水素添加大豆レシチンを含む）、ダイズ油   |
|        | その他食品  | 落花生油、オレンジ油  |
| 食品以外   |        | チメロサール<br>亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム<br>黄色 4 号<br>安息香酸（安息香酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェインを含む）<br>メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、イソプロピルパラベン、ブチルパラベン、イソブチルパラベン及びこれらのナトリウム塩<br>ポリオキシエチレンヒマシ油<br>ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油<br>人血清アルブミン<br>ベンジルペニシリンカリウム<br>ポリソルベート 80 |

Table 2 全対象医薬品における対象添加剤の使用状況

|                  | 内用剤<br>N= 7,933 |           | 外用剤<br>N= 2,428 |           | 注射剤<br>N= 3,315 |           | 全医薬品<br>N= 13,676 |           |
|------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-------------------|-----------|
|                  | 製剤数             | %         | 製剤数             | %         | 製剤数             | %         | 製剤数               | %         |
| 対象添加剤の使用なし       | 2,120           | ( 26.7% ) | 1,768           | ( 72.8% ) | 2,623           | ( 79.1% ) | 6,511             | ( 47.6% ) |
| 以下のいずれかの対象添加剤を使用 | 5,813           | ( 73.3% ) | 660             | ( 27.2% ) | 692             | ( 20.9% ) | 7,165             | ( 52.4% ) |
| 【食品由来】           |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| 卵由来              |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| 卵黄レシチン           | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 42              | ( 1.3% )  | 42                | ( 0.3% )  |
| 牛乳由来             |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| 乳糖               | 4,458           | ( 56.2% ) | 50              | ( 2.1% )  | 70              | ( 2.1% )  | 4,578             | ( 33.5% ) |
| カゼイン             | 6               | ( 0.1% )  | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 6                 | ( 0.04% ) |
| ペプトン             | 1               | ( 0.01% ) | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 1                 | ( 0.01% ) |
| 牛由来              |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| 牛脂               | 0               | ( 0% )    | 1               | ( 0.04% ) | 0               | ( 0% )    | 1                 | ( 0.01% ) |
| 豚由来              |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| ペプシン             | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 1               | ( 0.03% ) | 1                 | ( 0.01% ) |
| ヘパリンナトリウム        | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 2               | ( 0.1% )  | 2                 | ( 0.01% ) |
| 牛又は豚由来           |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| ゼラチン             | 889             | ( 11.2% ) | 48              | ( 2.0% )  | 13              | ( 0.4% )  | 950               | ( 6.9% )  |
| その他の動物由来         |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| ヒアルロン酸ナトリウム      | 0               | ( 0% )    | 2               | ( 0.1% )  | 0               | ( 0% )    | 2                 | ( 0.01% ) |
| コンドロイチン硫酸ナトリウム   | 5               | ( 0.1% )  | 5               | ( 0.2% )  | 15              | ( 0.5% )  | 25                | ( 0.2% )  |
| 小麦由来             |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| 小麦粉              | 5               | ( 0.1% )  | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )    | 5                 | ( 0.04% ) |
| コムギデンプン          | 964             | ( 12.2% ) | 9               | ( 0.4% )  | 0               | ( 0% )    | 973               | ( 7.1% )  |
| 大豆由来             |                 |           |                 |           |                 |           |                   |           |
| ダイズ油             | 6               | ( 0.1% )  | 17              | ( 0.7% )  | 26              | ( 0.8% )  | 49                | ( 0.4% )  |
| 大豆レシチン           | 16              | ( 0.2% )  | 12              | ( 0.5% )  | 3               | ( 0.1% )  | 31                | ( 0.2% )  |

|                 | 内用剤<br>N= 7,933 |           | 外用剤<br>N= 2,428 |          | 注射剤<br>N= 3,315 |           | 全医薬品<br>N= 13,676 |           |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------------|----------|-----------------|-----------|-------------------|-----------|
|                 | 製剤数             | %         | 製剤数             | %        | 製剤数             | %         | 製剤数               | %         |
| その他食品由来         |                 |           |                 |          |                 |           |                   |           |
| オレンジ油           | 10              | ( 0.1% )  | 0               | ( 0% )   | 0               | ( 0% )    | 10                | ( 0.1% )  |
| 落花生油            | 2               | ( 0.03% ) | 0               | ( 0% )   | 1               | ( 0.03% ) | 3                 | ( 0.0% )  |
| 【食品以外】          |                 |           |                 |          |                 |           |                   |           |
| チメロサル           | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )   | 6               | ( 0.2% )  | 6                 | ( 0.04% ) |
| 亜硫酸ナトリウム        | 2               | ( 0.03% ) | 3               | ( 0.1% ) | 2               | ( 0.1% )  | 7                 | ( 0.05% ) |
| 亜硫酸水素ナトリウム      | 39              | ( 0.5% )  | 8               | ( 0% )   | 217             | ( 6.5% )  | 264               | ( 1.9% )  |
| 乾燥亜硫酸ナトリウム      | 2               | ( 0.03% ) | 15              | ( 0% )   | 37              | ( 1.1% )  | 54                | ( 0.4% )  |
| 乾燥亜硫酸水素ナトリウム    | 1               | ( 0.01% ) | 0               | ( 0% )   | 0               | ( 0% )    | 1                 | ( 0.01% ) |
| ピロ亜硫酸カリウム       | 2               | ( 0.03% ) | 0               | ( 0% )   | 0               | ( 0% )    | 2                 | ( 0.01% ) |
| ピロ亜硫酸ナトリウム      | 7               | ( 0.1% )  | 17              | ( 0% )   | 83              | ( 2.5% )  | 107               | ( 0.8% )  |
| 黄色4号            | 147             | ( 1.9% )  | 7               | ( 0.3% ) | 0               | ( 0% )    | 154               | ( 1.1% )  |
| 安息香酸            | 144             | ( 1.8% )  | 11              | ( 0.5% ) | 6               | ( 0.2% )  | 161               | ( 1.2% )  |
| パラベン*           | 25              | ( 0.3% )  | 24              | ( 1.0% ) | 0               | ( 0% )    | 49                | ( 0.4% )  |
| メチルパラベン         | 106             | ( 1.3% )  | 241             | ( 9.9% ) | 68              | ( 2.1% )  | 415               | ( 3.0% )  |
| エチルパラベン         | 151             | ( 1.9% )  | 62              | ( 2.6% ) | 6               | ( 0.2% )  | 219               | ( 1.6% )  |
| プロピルパラベン        | 226             | ( 2.8% )  | 180             | ( 7.4% ) | 35              | ( 1.1% )  | 441               | ( 3.2% )  |
| イソプロピルパラベン      | 4               | ( 0.1% )  | 0               | ( 0% )   | 0               | ( 0% )    | 4                 | ( 0.03% ) |
| ブチルパラベン         | 43              | ( 0.5% )  | 116             | ( 4.8% ) | 4               | ( 0.1% )  | 163               | ( 1.2% )  |
| イソブチルパラベン       | 3               | ( 0.04% ) | 0               | ( 0% )   | 0               | ( 0% )    | 3                 | ( 0.02% ) |
| ポリオキシエチレンヒマシ油   | 0               | ( 0% )    | 8               | ( 0.3% ) | 10              | ( 0.3% )  | 18                | ( 0.1% )  |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 | 39              | ( 0.5% )  | 67              | ( 2.8% ) | 14              | ( 0.4% )  | 120               | ( 0.9% )  |
| 人血清アルブミン        | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )   | 41              | ( 1.2% )  | 41                | ( 0.3% )  |
| ベンジルペニシリンカリウム   | 0               | ( 0% )    | 0               | ( 0% )   | 4               | ( 0.1% )  | 4                 | ( 0.03% ) |
| ポリソルベート80       | 372             | ( 4.7% )  | 161             | ( 6.6% ) | 124             | ( 3.7% )  | 657               | ( 4.8% )  |

\*：含有されている添加剤として「パラベン」と記載されており、いずれのパラベンが含有されているかは不明である。

Table 3 内用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

|                       | 内用剤 N=4, 510   |       |                   |       |                 |               |          |              |                |        |
|-----------------------|----------------|-------|-------------------|-------|-----------------|---------------|----------|--------------|----------------|--------|
|                       | 先発医薬品<br>N=771 |       | 後発医薬品<br>N=3, 739 |       | ロジスティック回帰（調整なし） |               |          | 層別ロジスティック回帰* |                |        |
|                       | 製剤数            | %     | 製剤数               | %     | オッズ比            | 95%信頼区間       | P値       | オッズ比         | 95%信頼区間        | P値     |
| 添加剤全体<br>（以下のいずれかを使用） | 568            | 73. 7 | 2, 851            | 76. 3 | 1. 15           | (0. 96–1. 37) | 0. 13    | 1. 23        | (0. 96–1. 58)  | 0. 10  |
| 乳糖                    | 402            | 52. 1 | 2, 079            | 55. 6 | 1. 15           | (0. 98–1. 34) | 0. 08    | 1. 41        | (1. 10–1. 80)  | 0. 006 |
| ガセイン                  | 0              | 0     | 3                 | 0. 1  | –**             | –             | –        | –            | –              | –      |
| ゼラチン                  | 116            | 15. 0 | 442               | 11. 8 | 0. 76           | (0. 61–0. 94) | 0. 01    | 0. 95        | (0. 67–1. 36)  | 0. 79  |
| コムギデンプン               | 95             | 12. 3 | 615               | 16. 4 | 1. 40           | (1. 11–1. 77) | 0. 004   | 1. 23        | (0. 90–1. 69)  | 0. 20  |
| ダイズ油                  | 1              | 0. 1  | 2                 | 0. 1  | 0. 41           | (0. 04–4. 55) | 0. 47    | 1. 37        | (0. 10–18. 94) | 0. 81  |
| 大豆レシチン                | 0              | 0     | 2                 | 0. 1  | –               | –             | –        | –            | –              | –      |
| オレンジ油                 | 1              | 0. 1  | 4                 | 0. 1  | 0. 83           | (0. 09–7. 39) | 0. 86    | 0. 89        | (0. 08–10. 27) | 0. 93  |
| 落花生油                  | 2              | 0. 3  | 0                 | 0     | –               | –             | –        | –            | –              | –      |
| 亜硫酸塩                  | 7              | 0. 9  | 14                | 0. 4  | 0. 41           | (0. 17–1. 02) | 0. 06    | 0. 65        | (0. 21–2. 00)  | 0. 46  |
| 黄色 4 号                | 0              | 0     | 67                | 1. 8  | –               | –             | –        | –            | –              | –      |
| 安息香酸                  | 21             | 2. 7  | 35                | 0. 9  | 0. 34           | (0. 20–0. 58) | <0. 0001 | 0. 32        | (0. 17–0. 63)  | 0. 001 |
| パラベン                  | 24             | 3. 1  | 162               | 4. 3  | 1. 41           | (0. 91–2. 18) | 0. 12    | 2. 05        | (1. 17–3. 57)  | 0. 01  |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油       | 10             | 1. 3  | 22                | 0. 6  | 0. 45           | (0. 21–0. 96) | 0. 04    | 0. 76        | (0. 31–1. 86)  | 0. 54  |
| ポリソルベート80             | 52             | 6. 7  | 204               | 5. 5  | 0. 80           | (0. 58–1. 09) | 0. 16    | 0. 52        | (0. 34–0. 80)  | 0. 003 |

\*：組み合わせ（成分）で調整

\*\*：–は計算不能

Table 4 外用剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

|                       | 外用剤 N=747      |      |                |      |                 |             |      |              |              |      |
|-----------------------|----------------|------|----------------|------|-----------------|-------------|------|--------------|--------------|------|
|                       | 先発医薬品<br>N=183 |      | 後発医薬品<br>N=564 |      | ロジスティック回帰（調整なし） |             |      | 層別ロジスティック回帰* |              |      |
|                       | 製剤数            | %    | 製剤数            | %    | オッズ比            | 95%信頼区間     | P値   | オッズ比         | 95%信頼区間      | P値   |
| 添加剤全体<br>（以下のいずれかを使用） | 51             | 27.9 | 190            | 33.7 | 1.32            | (0.91-1.90) | 0.14 | 1.53         | (0.96-2.46)  | 0.08 |
| 乳糖                    | 3              | 1.6  | 4              | 0.7  | 0.43            | (0.10-1.93) | 0.27 | 1.00         | (0.03-29.81) | 1.00 |
| ゼラチン                  | 6              | 3.3  | 3              | 0.5  | 0.16            | (0.04-0.64) | 0.01 | 0.12         | (0.02-0.65)  | 0.01 |
| 牛脂                    | 0              | 0    | 1              | 0.2  | -**             | -           | -    | -            | -            | -    |
| コンドロイチン硫酸ナトリウム        | 0              | 0    | 2              | 0.4  | -               | -           | -    | -            | -            | -    |
| ヒアルロン酸ナトリウム           | 0              | 0    | 2              | 0.4  | -               | -           | -    | -            | -            | -    |
| コムギデンプン               | 1              | 0.5  | 3              | 0.5  | 0.97            | (0.10-9.41) | 0.98 | 0.86         | (0.07-10.41) | 0.90 |
| 大豆レシチン                | 2              | 1.1  | 2              | 0.4  | 0.32            | (0.05-2.30) | 0.26 | 0.61         | (0.07-5.38)  | 0.65 |
| 亜硫酸塩                  | 2              | 1.1  | 6              | 1.1  | 0.97            | (0.20-4.86) | 0.97 | 0.50         | (0.08-3.31)  | 0.47 |
| 安息香酸                  | 3              | 1.6  | 2              | 0.4  | 0.21            | (0.04-1.29) | 0.09 | 0.53         | (0.05-5.23)  | 0.59 |
| パラベン                  | 32             | 17.5 | 95             | 16.8 | 0.96            | (0.62-1.49) | 0.84 | 1.41         | (0.81-2.45)  | 0.22 |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油       | 8              | 4.4  | 26             | 4.6  | 1.06            | (0.47-2.38) | 0.89 | 1.50         | (0.58-3.84)  | 0.40 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油         | 0              | 0    | 8              | 1.4  | -               | -           | -    | -            | -            | -    |
| ポリソルベート80             | 11             | 6.0  | 66             | 11.7 | 2.07            | (1.07-4.02) | 0.03 | 0.96         | (0.40-2.32)  | 0.92 |

\*：組み合わせ（成分）で調整

\*\*：-は計算不能

Table 5 注射剤における先発医薬品と後発医薬品の対象添加剤の使用状況の比較

|                       | 注射剤 N=1,266    |      |                |      |                 |             |      |              |             |      |
|-----------------------|----------------|------|----------------|------|-----------------|-------------|------|--------------|-------------|------|
|                       | 先発医薬品<br>N=317 |      | 後発医薬品<br>N=949 |      | ロジスティック回帰（調整なし） |             |      | 層別ロジスティック回帰* |             |      |
|                       | 製剤数            | %    | 製剤数            | %    | オッズ比            | 95%信頼区間     | P値   | オッズ比         | 95%信頼区間     | P値   |
| 添加剤全体<br>（以下のいずれかを使用） | 48             | 15.1 | 146            | 15.4 | 1.02            | (0.72-1.45) | 0.92 | 0.83         | (0.29-2.43) | 0.74 |
| 卵黄レシチン                | 4              | 1.3  | 12             | 1.3  | 1.00            | (0.32-3.13) | 1.00 | -**          | -           | -    |
| 乳糖                    | 6              | 1.9  | 11             | 1.2  | 0.61            | (0.22-1.66) | 0.33 | 0.61         | (0.17-2.20) | 0.45 |
| ゼラチン                  | 0              | 0    | 6              | 0.6  | -               | -           | -    | -            | -           | -    |
| コンドロイチン硫酸ナトリウム        | 4              | 1.3  | 7              | 0.7  | 0.58            | (0.17-2.00) | 0.39 | -            | -           | -    |
| ダイズ油                  | 2              | 0.6  | 8              | 0.8  | 1.34            | (0.28-6.34) | 0.71 | -            | -           | -    |
| 大豆レシチン                | 1              | 0.3  | 0              | 0    | -               | -           | -    | -            | -           | -    |
| 亜硫酸塩                  | 25             | 7.9  | 101            | 10.6 | 1.39            | (0.88-2.20) | 0.16 | 1.20         | (0.22-6.53) | 0.84 |
| 安息香酸                  | 3              | 0.9  | 2              | 0.2  | 0.22            | (0.04-1.33) | 0.10 | -            | -           | -    |
| パラベン                  | 8              | 2.5  | 14             | 1.5  | 0.58            | (0.24-1.39) | 0.22 | 0.26         | (0.06-1.22) | 0.09 |
| ポリオキシエチレンヒマシ油         | 2              | 0.6  | 7              | 0.7  | 1.17            | (0.24-5.66) | 0.85 | -            | -           | -    |
| ポリソルベート80             | 3              | 0.9  | 3              | 0.3  | 0.33            | (0.07-1.65) | 0.18 | -            | -           | -    |

\*：組み合わせ（成分）で調整

\*\*：-は計算不能

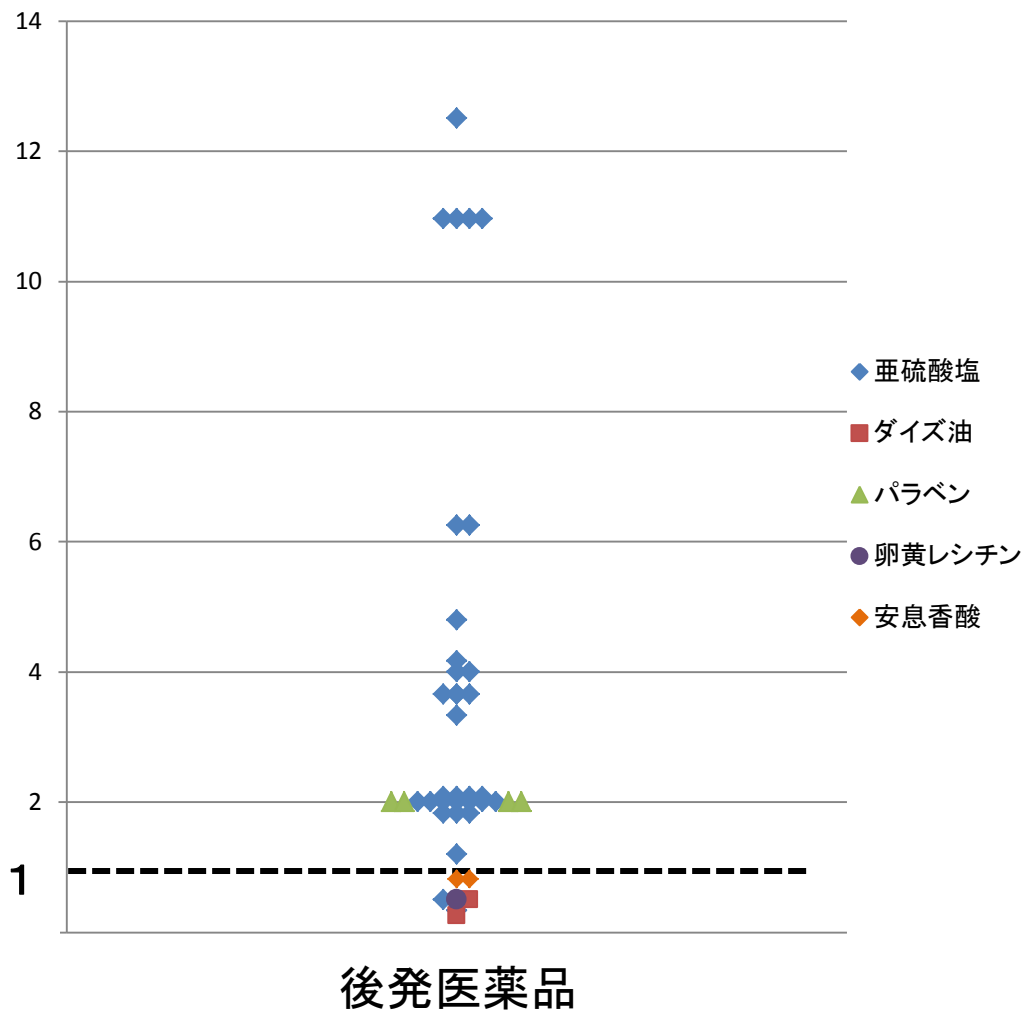
Table 6 先発医薬品及び後発医薬品における添加剤含有量の比較

| 添加剤            | 比較した<br>有効成分の数<br>(N=18*) | 後発医薬品              |   |            |   |           |   |
|----------------|---------------------------|--------------------|---|------------|---|-----------|---|
|                |                           | 先発医薬品の添加剤含有量との比較** |   |            |   |           |   |
|                |                           | 多い                 |   | 同量         |   | 少ない       |   |
|                |                           | 製剤数                | % | 製剤数        | % | 製剤数       | % |
| 亜硫酸塩           | 8                         | 31 ( 36 )          |   | 54 ( 62 )  |   | 2 ( 2.3 ) |   |
| 安息香酸           | 1                         | 0 ( 0 )            |   | 0 ( 0 )    |   | 2 ( 100 ) |   |
| パラベン           | 3                         | 4 ( 29 )           |   | 10 ( 71 )  |   | 0 ( 0 )   |   |
| ポリオキシエチレンヒマシ油  | 1                         | 0 ( 0 )            |   | 7 ( 100 )  |   | 0 ( 0 )   |   |
| ポリソルベート80      | 2                         | 0 ( 0 )            |   | 2 ( 100 )  |   | 0 ( 0 )   |   |
| 卵黄レシチン         | 2                         | 0 ( 0 )            |   | 11 ( 92 )  |   | 1 ( 8.3 ) |   |
| 乳糖             | 3                         | 0 ( 0 )            |   | 7 ( 100 )  |   | 0 ( 0 )   |   |
| ダイズ油           | 1                         | 0 ( 0 )            |   | 6 ( 75 )   |   | 2 ( 25 )  |   |
| コンドロイチン硫酸ナトリウム | 1                         | 0 ( 0 )            |   | 7 ( 100 )  |   | 0 ( 0 )   |   |
| 全添加剤 合計        | 22*                       | 35 ( 24 )          |   | 104 ( 71 ) |   | 7 ( 4.8 ) |   |

\*: 複数の添加剤について比較した有効成分があるため、比較した有効成分の数は全添加剤合計の数とは一致しない。

\*\*: 先発医薬品が複数あり有効成分あたりの添加剤含有量が異なる場合には、同一規格の先発医薬品と比較した。





\*: 添加剤含有量は有効成分あたりの添加剤含有量

Fig.1 後発医薬品の添加剤含有量の分布

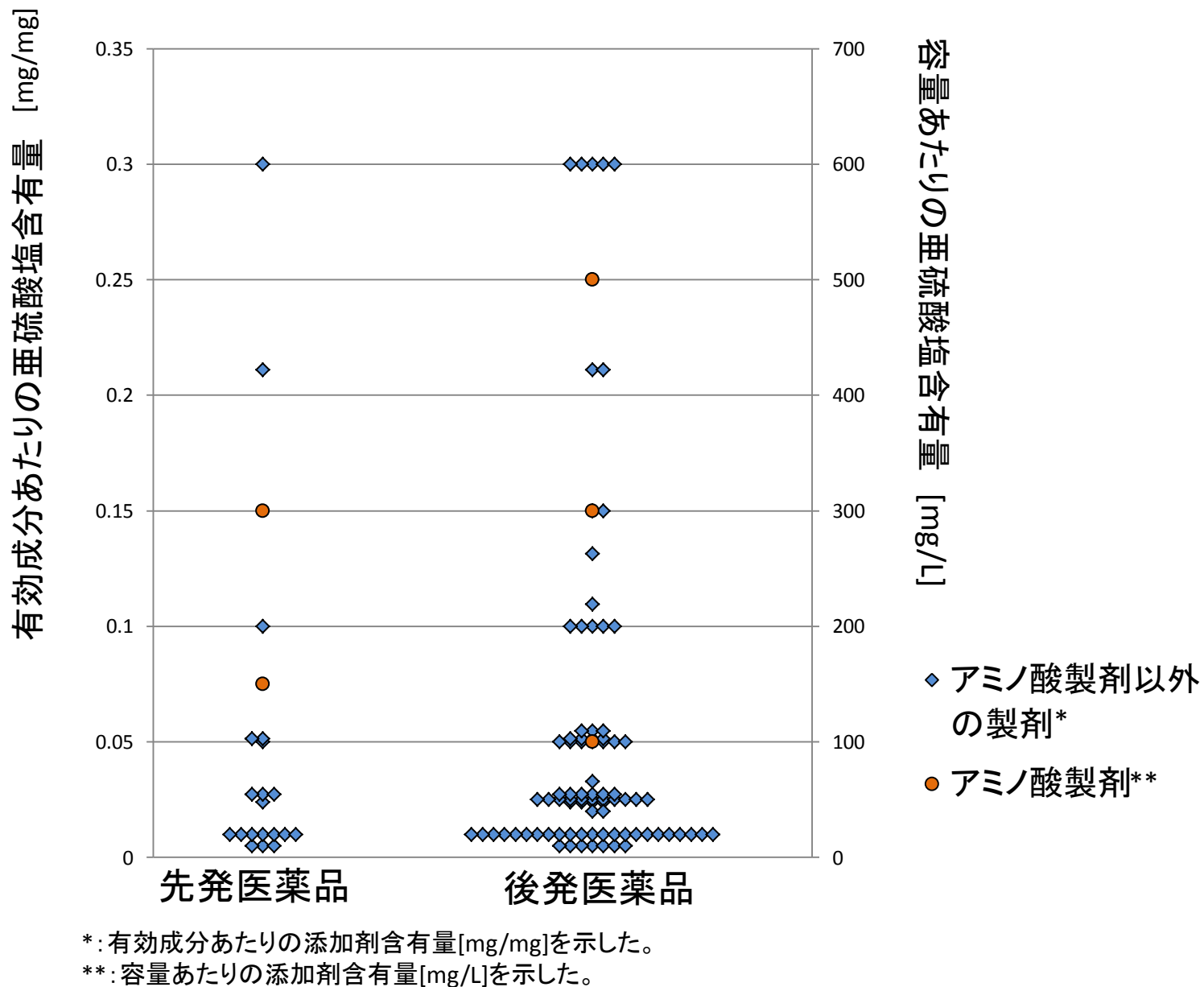


Fig.2 先発医薬品と後発医薬品の亜硫酸塩含有量の分布

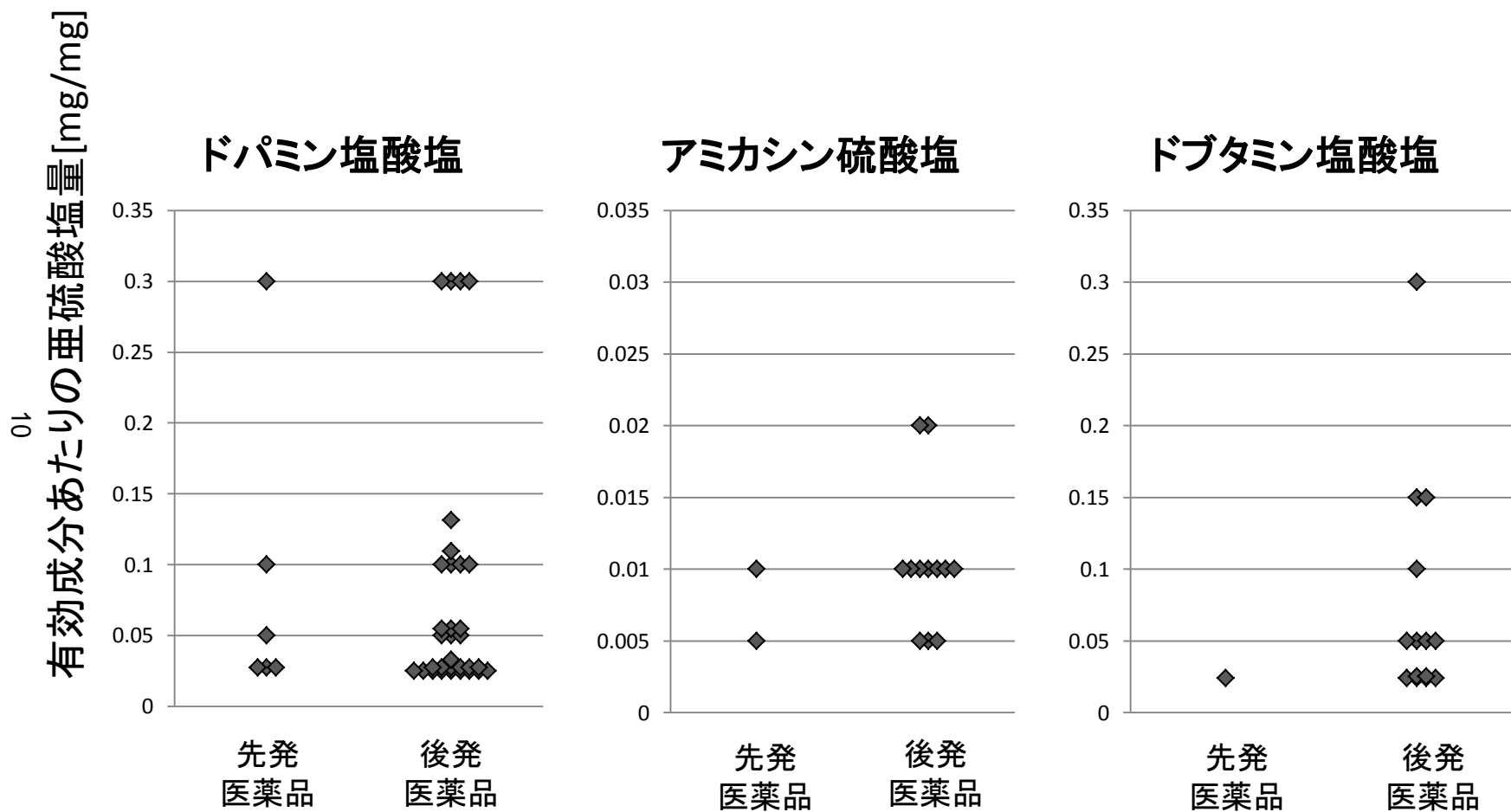


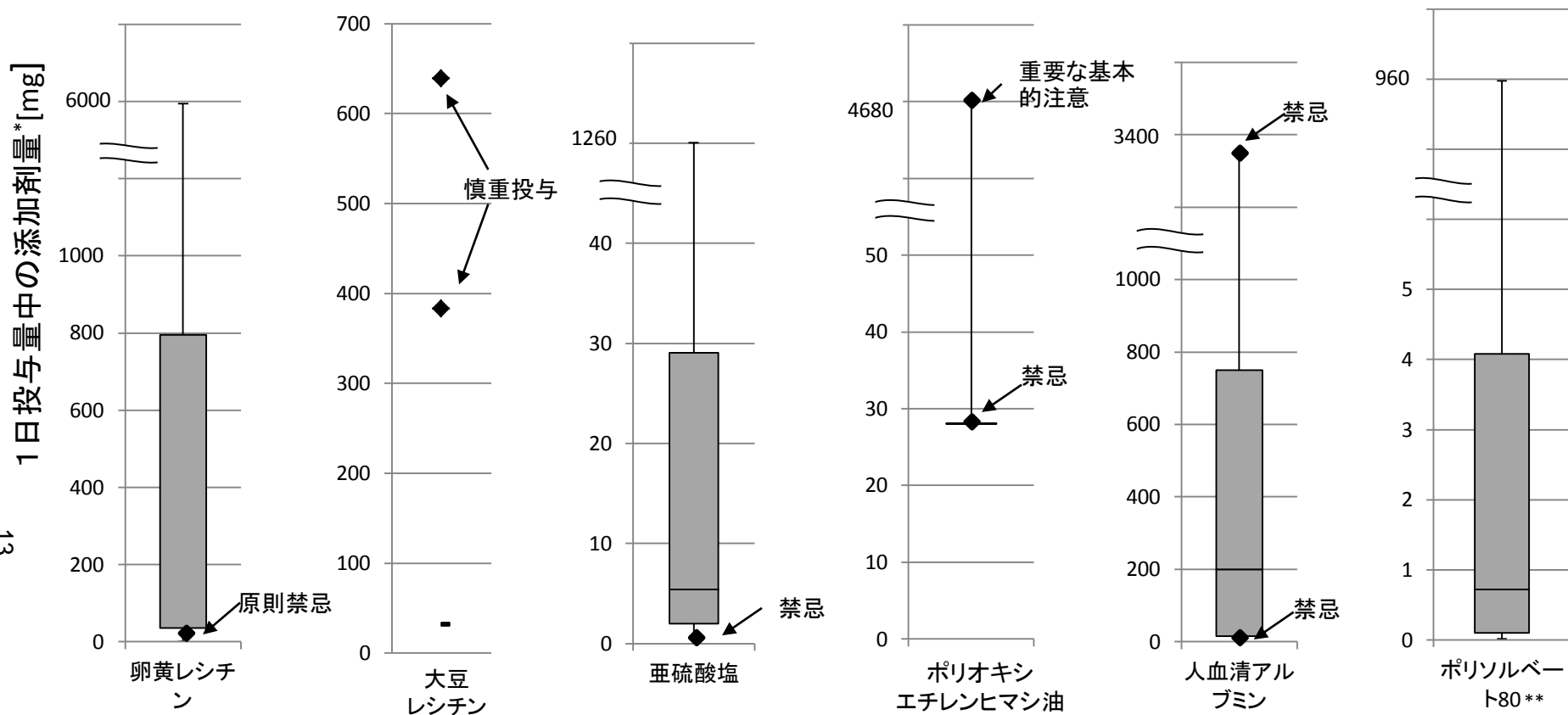
Fig.3 ドパミン塩酸塩等における先発医薬品と後発医薬品の亜硫酸塩含有量の分布

Table 7 注意喚起表示のある添加剤

| 添加剤の由来 |      | 添加剤の名称          |
|--------|------|-----------------|
| 食品     | 卵    | 卵黄レシチン          |
|        | 牛又は豚 | ゼラチン            |
|        | 大豆   | 大豆レシチン          |
| 食品以外   |      | チメロサル           |
|        |      | 亜硫酸塩            |
|        |      | ポリオキシエチレンヒマシ油   |
|        |      | ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 |
|        |      | 人血清アルブミン        |
|        |      | ベンジルペニシリンカリウム   |
|        |      | ポリソルベート80       |

Table 8 添付文書への注意喚起の記載状況

| 添加剤             | 添加剤使用医薬品 |     | 注意喚起の表示   |            |                                |              |           |              |   |
|-----------------|----------|-----|-----------|------------|--------------------------------|--------------|-----------|--------------|---|
|                 | 成分数      | 製剤数 | 注意喚起の表示あり |            |                                |              | 注意喚起の表示なし |              |   |
|                 |          |     | 成分数       | 製剤数        | %                              | 注意喚起が記載された項目 | 成分数       | 製剤数          | % |
| 卵黄レシチン          | 9        | 42  | 1         | 1 ( 2.4 )  | 原則禁忌                           |              | 8         | 41 ( 97.6 )  |   |
| ゼラチン            | 6        | 13  | 6         | 13 ( 100 ) | 重要な基本的注意                       |              | 0         | 0 ( 0 )      |   |
| 大豆レシチン          | 3        | 3   | 2         | 2 ( 66.7 ) | 慎重投与                           |              | 1         | 1 ( 33.3 )   |   |
| チメロサル           | 4        | 6   | 4         | 6 ( 100 )  | 重要な基本的注意                       |              | 0         | 0 ( 0 )      |   |
| 亜硫酸塩            | 89       | 324 | 1         | 1 ( 0.3 )  | 禁忌                             |              | 88        | 323 ( 99.7 ) |   |
| ポリオキシエチレンヒマシ油   | 2        | 10  | 2         | 10 ( 100 ) | 禁忌(1成分9製剤)<br>重要な基本的注意(1成分1製剤) |              | 0         | 0 ( 0 )      |   |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 | 8        | 14  | 8         | 14 ( 100 ) | 重要な基本的注意                       |              | 0         | 0 ( 0 )      |   |
| 人血清アルブミン        | 12       | 41  | 2         | 2 ( 4.9 )  | 禁忌                             |              | 10        | 39 ( 95.1 )  |   |
| ベンジルペニシリンカリウム   | 1        | 4   | 1         | 4 ( 100 )  | 禁忌                             |              | 0         | 0 ( 0 )      |   |
| ポリソルベート80       | 52       | 124 | 1         | 2 ( 1.6 )  | 禁忌                             |              | 51        | 122 ( 98.4 ) |   |



|            | 卵黄レシチン | 大豆レシチン | 亜硫酸塩    | ポリオキシエチレンヒマシ油 | 人血清アルブミン | ポリソルベート80** |
|------------|--------|--------|---------|---------------|----------|-------------|
| 製剤数*** (N) | N=32   | N=3    | N=258   | N=10          | N=41     | N=115       |
| 最大値        | 6000mg | 639mg  | 1260mg  | 4680mg        | 3328mg   | 960mg       |
| 75パーセンタイル値 | 795mg  |        | 29mg    | 28mg****      | 750mg    | 4mg         |
| 中央値        | 36mg   | 383mg  | 5mg     | 28mg****      | 200mg    | 1mg         |
| 25パーセンタイル値 | 36mg   |        | 2mg     | 28mg****      | 15mg     | 0.1mg       |
| 最小値        | 0.09mg | 32mg   | 0.004mg | 28mg****      | 1mg      | 0.02mg      |

\* : 通常成人に対する一日投与量 (投与量に幅がある場合にはその製剤における最大投与量) 中に含まれる添加剤量。

\*\* : ポリソルベート80で「禁忌」の注意喚起表示がある2製剤の添加剤含有量は、添付文書に「適量」と記載されていた。

\*\*\* : 麻酔薬等一日投与量の算出が困難な製剤を除いて集計したため、Table 8 の添加剤使用医薬品の製剤数と一致しない添加剤がある。

\*\*\*\* : ポリオキシエチレンヒマシ油の比重を1mg/mLとして重量に換算した値。

◆ は注意喚起表示がある製剤の添加剤量を示している。

Fig.4 注意喚起表示に差がある添加剤の含有量の分布